

Einfluß von Antacida und Nahrungsaufnahme auf den pH-Wert des Magens

von

Gerlinde Gaisbauer, geb. Witan

aus

Bamberg



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548222_0051

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. L. Demling

Einfluß von Antacida und Nahrungsaufnahme auf den pH-Wert des Magens

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt
von
Gerlinde Gaisbauer, geb. Witan
aus
Bamberg

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Priv.-Doz. Dr. H. Koch

Korreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 28.09.1978

Gliederung

I. Einleitung

II. Patienten, Material und Methodik

1. Patienten
2. Material
3. Methodik
 - 3.1. Technik der Meßwertübermittlung
 - 3.2. Versuchsablauf
 - 3.3. Statistik

III. Ergebnisse

1. Ergebnisse in graphischer Darstellung
2. Ergebnisse im rechnerischen Vergleich

IV. Diskussion

Wirksamkeit und Wirkungsweise der Antacida

1. Indikationen für Antacida
2. Pharmakologie der Antacida
3. Reboundphänomen

Abhängigkeit der Wirksamkeit vom Zeitpunkt der Antacidumgabe im Tagesablauf

4. Wirksamkeit des Antacidums, wenn es auf nüchternen Magen eingenommen wird
5. Wirksamkeit des Antacidums, wenn es zum Essen eingenommen wird
6. Einfluß des Zeitintervalls zwischen Nahrungszufuhr und Antacidumgabe auf dessen Wirksamkeit

V. Zusammenfassung

I. Einleitung

Antacida sind gebräuchliche Medikamente bei der Behandlung von Magenbeschwerden. Als "gegen Säure wirksame Mittel" sind sie bei allen Krankheitszuständen indiziert, die durch die Magensäure ungünstig beeinflusst werden. Der Indikationsbereich für derartig wirkende Substanzen wurde in letzter Zeit immer mehr ausgeweitet. So wird eine Säureminderung nach wie vor bei peptischem Ulcus, heute unter anderem jedoch auch bei Pankreatitis oder gastro-intestinalen Blutungen als den Heilerfolg begünstigend betrachtet. Andererseits wurden vermehrt kritische Stimmen laut, die bezweifelten, daß Antacida dieser Aufgabe gewachsen sind. Denn einer dauerhaften pH-Anhebung steht die rasche Entleerung der Antacida aus dem Magen entgegen.

Unsere Arbeit sollte zur Klärung der Wirksamkeit von Antacida beitragen, insbesondere im kritischen Vergleich zu dem säurebindenden Effekt einer Mahlzeit - gleichzeitig aber in der Überprüfung einer Wirkungsverbesserung durch ein Zusammenspiel mit Essen.

Hierzu stellten wir drei Versuchsreihen auf, in denen Antacidum auf nüchternen Magen, zusammen mit der Nahrung, sowie eine und zwei Stunden nach der Mahlzeit verabreicht wurde. Die pH-Messungen führten wir mittels des Heidelberger Senders durch. Die mit statistischen Methoden

erfolgende Kurvenauswertung sollte im einzelnen Antwort auf folgende Fragen geben:

1. Kann Antacidum durch Verbindung mit Essen eine bessere Wirksamkeit erlangen?
2. Zeigen Essen oder Antacidum die günstigere Säurebindung?
3. Wird der säurebindende Effekt des Essens durch Antacidumgabe noch verstärkt?
4. In welchem zeitlichen Abstand zum Essen entfaltet das Antacidum seine größte Wirksamkeit?
5. Welches Therapieschema garantiert über längere Zeit die gleichmäßigste Säureminderung?

II. Patienten, Material und Methodik

1. Patienten

Die Untersuchungen erfolgten an 20 Personen, 12 Männern und 8 Frauen, im Alter von 22 bis 62 Jahren. Bei drei Patienten bestand eine Hyperchlorhydrie, bei den restlichen eine Normochlorhydrie. Alle Probanden kamen morgens nüchtern zur Untersuchung.

2. Material

Antacidum

Als Antacidum wurde Kompensan-Liquid von der Firma Roerig und Pfizer verwendet. Dieses enthält als chemisch wirksame Substanz Dihydroxyaluminium-Natriumcarbonat (DANK). Die Patienten erhielten Kompensan jeweils in einer Dosis von drei Teelöffeln (entspricht 15 ml), gelöst in 80 ml Wasser. Da 5 ml des Liquidums 340 mg DANK enthalten, bekamen die Versuchspersonen mit jeder Antacidumportion etwa 1 g der Reinsubstanz.

Essen

Bei jedem der drei Versuche wurde ein warmes, gutbürgerliches Mittagessen eingenommen, das aus 100 g gekochtem Rindfleisch, zwei kleinen Kartoffeln und etwas Soße bestand.

3. Methodik

3.1 Technik der Meßwertübermittlung

Zur kontinuierlichen Magensäurebestimmung diente das Telemetriesystem der Firma Telefunken, bekannt als „Heidelberger Kapsel“ (Literatur siehe bei 1,2,3,4).

A Technischer Bau

Es handelt sich bei der Kapsel um eine leicht schluckbare Endoradiosonde, die bei einem Gewicht von 1 g und einer Größe von 18x8 mm in einem Plexigumgehäuse einen Kleinstsender enthält. Abhängig von der Wasserstoffionenkonzentration bildet sich auf elektrochemischem Wege eine bestimmte Gleichspannung aus, die in die Frequenz eines Sendeooszillators verwandelt wird. Die Spannung wird von der Meßelektrode, einem an der Außenseite der Kapsel eingelassenen Antimonring (so in direktem Kontakt mit dem Magensaft) erzeugt, in Kopplung mit der Bezugselektrode, einer Silber-Silberchlorid (AgCl)-Elektrode, die sich an der Kopfseite der Kapsel in einem abgeschlossenen Batterieraum befindet. Die Ag/AgCl-Elektrode hat neben ihrer Funktion als Standard auch noch die Aufgabe einer Eigenstromversorgung der Kapsel, zusammen mit der ihr benachbarten Zinkelektrode. Im Innern der Kapsel wandelt ein kapazitiver 3-Punkt-Transistor die pH-abhängige Spannung in linear korrespondierende Frequenzen um, die nach entsprechender Verstär-

kung von der Sendespule ausgestrahlt werden.

Als Empfangssystem dient eine aus drei Einzelantennen zusammengesetzte Gürtelantenne. Am Patienten liegen die Achsen der Antennen in den drei Koordinatenebenen und können so, unabhängig von der Lage der Kapsel im Magen, immer mit maximaler Empfindlichkeit empfangen.

Im Empfangs- und Registriergerät befinden sich Systeme zur Antennenumschaltung, Hochfrequenzverstärkung, Entstörung und Rücktransformation in Spannungsimpulse. Letztere werden als pH-Werte von einem eingebauten Punktschreiber laufend aufgezeichnet und können gleichzeitig an einem Anzeigegerät direkt abgelesen werden.

B Funktionsdaten

Von der Firma vorgesehener Arbeitsbereich ist der pH zwischen 1 und 8, was einer Spannungsänderung von 0,1 bis 0,5 Volt entspricht. In Frequenzen transformiert beträgt die pH-abhängige Frequenzänderung (= „Frequenzhub“) 70 KHz bei einer Arbeitsfrequenz von ca. 1,9 MHz. Linearität zwischen pH und Frequenz ist im Bereich pH 2-7 gegeben, während die Eichkurve im darüber hinausgehenden Milieu gekrümmt verläuft.

Die Meßgenauigkeit des Telemetriesystems wird von der Firma mit $\pm 0,5$ pH-Einheiten angegeben; Übereinstimmendes wird in der Literatur berichtet (2, 3).

Die Lebensdauer des Senders ist, wie die jeder auf chemischen Prozessen basierenden Batterie, begrenzt und wird von der Firma (3) für ca. 20h garantiert. ZÖRCHER und HENKEL (2) kamen mit genaueren Messungen zu einem Durchschnittsergebnis von 381 Minuten mit Grenzwerten zwischen 165 und 665 Minuten.

Die Reichweite der von der Heidelberger Kapsel ausgestrahlten Frequenzen beträgt 30 cm und ist somit auch für beleibtere Patienten ausreichend.

C Durchführung der Messung

Die Aktivierung der Heidelberger Kapsel erfolgte durch Einlegen in eine 0,9% NaCl-Lösung. Sie wurde dort für ca. 10 Minuten belassen und während dieser Zeit einige Male herumgewirbelt, um zu gewährleisten, daß das gesamte Absorbermaterial des Batterieraums mit Kochsalzlösung gesättigt war.

Anschließend ist eine Eichung der Kapsel notwendig. Hierzu wird die Kapsel in die Plastikhülse der Eichantenne, eines eigens hierfür konstruierten Sendempfängers gesteckt und jeweils in Pufferlösungen von pH 1 und pH 7 getaucht. Für beide Standardlösungen ist am Gerät je ein Potentiometer vorgesehen. Man nimmt zunächst den Abgleich des linken Skalenendes, $\text{pH} = 1$

entsprechend, vor, während der für das rechte Skalenende gedachte, viel feiner eingestellte Eichknopf erst anschließend betätigt wird und zur Einstellung von pH 7 ausreicht, wenn er zuvor auf einen mittleren Wert von $\text{pH} = 3,4$ gesetzt wurde. Da beide Potentiometer aufeinander rückwirken, muß mehrmals nachkontrolliert werden, ob bei Verdrehung des einen Knopfes der mit dem anderen Knopf eingestellte Wert noch exakt gehalten wurde, und eventuell mehrmals nachgestellt werden. Von großer Wichtigkeit ist die konstante Temperierung der Pufferlösungen auf 37 Grad (der Körpertemperatur entsprechend) während des gesamten Eichvorgangs, da die Meßspannung temperaturabhängig ist (3).

Eine Fixierung der Kapsel im Magen war notwendig, um zu verhindern, daß sie während der 4-stündigen Untersuchung mit den Peristaltikwellen des Magens aus diesem hinaustransportiert wurde. Hierzu wurde sie mit einem etwa 50-60 cm langen Zwirnsfaden gezügelt und nach dem Schlucken der Kapsel dessen oberes Fadenende am Mundwinkel festgeklebt. Bei Linksseitenlage des Patienten kam die Kapsel mit größter Wahrscheinlichkeit im Corpus-Antrum-Bereich zu liegen.

Die exakte Lage der Kapsel bewies uns in den ersten Versuchen eine Röntgenkontrolle. Diese ließen wir später als überflüssig weg, da die Fadenlänge und vor allem die Aufzeichnung saurer Werte zwischen den basischen des Ösophagus und des Duodenum zur Positionssicherung ausreichten.

Wir beließen die Kapsel während der gesamten Versuchsdauer von 4 Stunden, auch während der Patient das Mittagessen zu sich nahm, unverändert im Magen.

Ein Nachmessen der Eichwerte erschien wegen der begrenzten Lebensdauer des Senders zweckmäßig. Bei Beendigung der Untersuchung wurde jede Kapsel aus dem Magen gezogen und in den beiden Pufferlösungen auf Konstanzhaltung der Eichwerte überprüft. (Dabei wurden nie wesentliche Abweichungen festgestellt).

3.2 Versuchsablauf

Wir stellten drei Versuchsreihen auf, in denen Antacidum und Essen in verschiedenem zeitlichen Abstand miteinander kombiniert wurden. Die Probanden nahmen an allen drei Versuchsreihen teil. Sie erschienen nüchtern zur Untersuchung und lagen im wesentlichen während der gesamten Versuchsdauer,

allein zur Einnahme der Mahlzeit setzten sie sich etwa 10 Minuten auf. Jeder Versuch dauerte vier Stunden und wurde mit einer einstündigen Registrierung der basalen Säurewerte eingeleitet. Der weitere Verlauf war in Versuch A, B und C unterschiedlich (Abb.1, Seite 10).

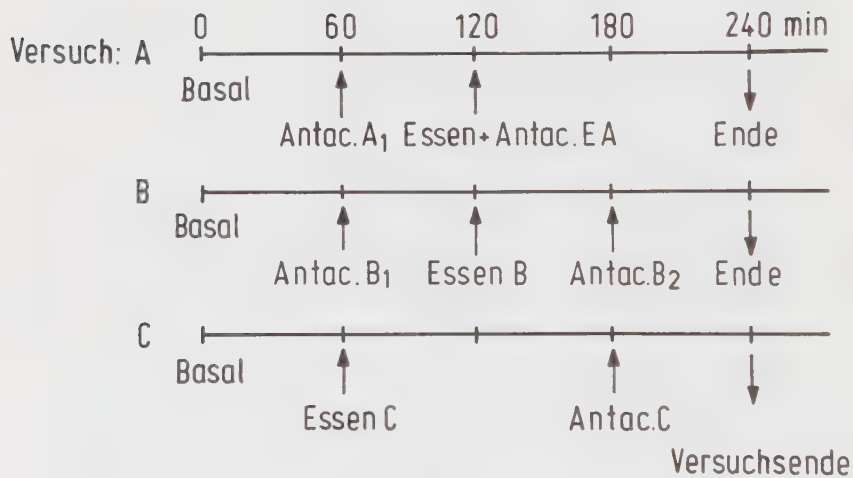
In Versuch A folgte auf die Aufzeichnung der Basalsekretion die Einnahme der standardisierten Antacidumportion. 60 Minuten später nahm der Patient das Mittagessen zu sich, zusammen mit einer ebenso großen Menge Antacidum wie zuvor. Nach weiteren 120 Minuten war die Untersuchung beendet.

In Versuch B wurde auf nüchternen Magen ebenfalls zunächst das Antacidum gegeben. Nach einer Stunde aß der Patient die Standardmahlzeit, dieses Mal jedoch ohne Antacidumzusatz. Erst 60 Minuten später nahm er, nun nicht mehr auf leeren Magen, die genormte Dosis Kompensan ein. Die sich ergebende Veränderung der Säurekonzentration wurde für eine Stunde registriert.

In Versuch C war nach Bestimmung der Nüchternwerte zunächst die Einnahme der Mahlzeit vorgesehen. Hier wurde nun erst nach einem Intervall von 120 Minuten Kompensan verabreicht und für eine Stunde auf seine Wirksamkeit geprüft. Damit war auch dieser Versuch abgeschlossen.

Abb. 1

Versuchsablauf



3.3 Statistik

Die durch das Heidelberger Telemetriesystem gewonnenen 60 Kurven wurden mit statistischen Mitteln ausgewertet. Zum Erhalt von Einzelwerten verwendeten wir zwei verschiedene Möglichkeiten der Kurvenauswertung:

- a) Abtragung von pH-Werten zur graphischen Darstellung
- b) Vermessung von Zeiten zum rechnerischen Vergleich.

A Graphik

In bestimmten zeitlichen Abständen wurden die pH-Werte aus den Kurven entnommen. Wir wählten folgende Zeitpunkte:

0 - 3 - 5 - 10 - 20 - 35 - 50 - 60
(63) - 65 - 70 - 80 - 95 - 110 - 120 (Min.)

(63-Minutenwert nur, wenn der Patient eben etwas zu sich genommen hatte).

Pro Zeitpunkt wurden die 20 korrespondierenden Werte einer Versuchsanordnung einer Prüfung auf Normalverteilung unterzogen. Es schloß sich die Berechnung von arithmetischem Mittel, Standardabweichung, Vertrauensbereich - bzw. von Median, unterem und oberem Dezil, Schiefe und jeweils die Ermittlung der 95 %-Vertrauensgrenzen an. Aus den so für jeden Zeitpunkt gewonnenen Werten konnten die beiliegenden Kurvenzeichnungen als Mittelwertskurven mit ihren Streubreiten angefertigt werden.

B Zeitwerte und Vergleichsrechnungen

Für Essen und für jede Antacidumgabe wurde aus allen Kurven die pH-2,5-Zeit vermessen, d.h. die Zeit in Minuten, in der die Säurekonzentration im Magen über einem Wert von $\text{pH} = 2,5$ lag. Nach dem gleichen Programm wie eben beschrieben, wurden korrespondierende Werte einer Versuchsreihe auf Normalverteilung geprüft, gemittelt und der 95 %-Vertrauensbereich bestimmt. Auf diese Weise sollten Durchschnittswerte der pH-2,5-Zeiten mit den entsprechenden Streubreiten gewonnen werden von nüchtern und zwischenzeitlich ($\hat{=}$ 2h postprandial) eingenommenem Antacidum, von in Kombination mit einer Mahlzeit gegebenem Antacidum (gleichzeitig oder nach einer Stunde) und von der Mahlzeit allein - ebenso von der gesamten Zeitspanne in jeder der drei Versuchsanordnungen, in der der Magensäuregehalt über einen Wert von pH 2,5 gehalten werden konnte.

Um des weiteren herauszufinden, ob die Wirksamkeit des Antacidums durch Verbindung mit einer Mahlzeit verbessert werden kann, welches hierfür der günstigste zeitliche Abstand ist, und ob Antacidum in einer Gegenüberstellung mit der Säurebindungsfähigkeit von Mahlzeiten bestehen kann, wurden statistische Vergleichsrechnungen angestellt und auf signifikante Unterschiedlichkeit geprüft. Signifikanz besteht, wenn die

Irrtumswahrscheinlichkeit $p \leq 0,05$ ist.

Es wurden drei verschiedene Wege statistischer Vergleichsrechnung beschritten.

1. Vergleich innerhalb einer jeden Versuchsanordnung.

Im einzelnen bedeutet dies für:

Versuch A: Gegenüberstellung von Antacidum nüchtern
eingenommen zu Antacidum gleichzeitig mit
Essen eingenommen

Versuch B: Gegenüberstellung von Antacidum nüchtern
eingenommen zu Essen kombiniert mit 1h
postprandialem Antacidum

Versuch C: Gegenüberstellung von Essen zu Antacidum
2h postprandial eingenommen.

Bei Normalverteilung beider Stichproben wurde auf Homogenität der Varianzen geprüft. Im positiven Falle erfolgte die weitere Abklärung mit dem Wilcoxon-Paarvergleichstest.

2. Vergleich zwischen den drei Versuchsanordnungen
als Ganzes.

Die durch Addition der Einzelwerte von Antacida und Essen gewonnenen Gesamtzeiten einer jeden Versuchreihe wurden auf signifikante Unterschiedlichkeit geprüft. Dies sollte aufzeigen, ob eines dieser drei nachgestellten Therapieschemata wahre Vorzüge gegenüber den beiden anderen bietet.

Da hier drei voneinander unabhängige Stichproben verglichen wurden, benutzten wir zur Homogenitäts-

prüfung zunächst den Bartlett-Test; war Inhomogenität nachgewiesen, schloß sich die einfache Varianzanalyse an.

3. Vergleich zwischen den drei Versuchsanordnungen über herausgegriffene Teile.

Hierbei wurde die pH-2,5-Zeit von gleichzeitig mit Essen verabreichtem Antacidum (EA aus Versuch A) in Vergleich gesetzt zu derjenigen aus der Kombination von Essen mit 1h postprandial eingenommenem Antacidum (E+A aus Versuch B).

Beide Zusammenstellungen von Essen mit Antacidum wurden wiederum der Wirksamkeit einer Mahlzeit ohne Antacidumzusatz gegenübergestellt (E aus Versuch C).

Da das Essen eine maximale Säurestimulierung bewirkt, sind bei diesem Vergleich in jedem Fall reproduzierbare Werte vorhanden (10). Infolgedessen können die Zeiten von $EA \div E+A \div E$ als verbundene Stichproben behandelt werden. Ihre Auswertung erfolgte, nach der Homogenitätsprüfung durch den Bartlett-Test, über die zweifache Varianzanalyse und zur weiteren Differenzierung über den Duncan-Test.

III. Ergebnisse

1. Ergebnisse in graphischer Darstellung

1.1 Antacidum - nüchtern eingenommen

(siehe Skizzen Nr.2 + 3 mit Versuch A:

Ant A₁ und Versuch B: Ant B₁; S. 16, 17).

Nach Gabe des Antacidums kommt es, ausgehend von einem basalen pH-Wert von 0,5 (0,6)* innerhalb von 3 Minuten zu einem Anstieg auf pH = 6,1 (6,1).

Nach 5 Minuten fällt die Kurve steil ab und sinkt innerhalb der folgenden 15 Minuten auf die Hälfte der ursprünglichen Säureminderung, einem pH von 3,1 (3,1) entsprechend ab. Nach 50 Minuten (57 Minuten) sind die basalen Ausgangswerte wieder erreicht.

1.2 Antacidum - zwischen den Mahlzeiten eingenommen

(siehe Skizze Nr.4 mit Versuch C: Ant C; S. 17).

Zwei Stunden nach dem Mittagessen liegt durchschnittlich ein pH von 1 vor. Durch die Einnahme von Antacidum steigt der pH-Wert nach 3 Minuten auf einen Wert von 3,4 an. Es folgt ein sehr flacher Kurvenabfall, so daß nach 60 Minuten mit einem pH von 1,6 die Kurve bei Versuchsende noch um 0,6 über ihrem Ausgangsniveau liegt.

* in Klammern gesetzte Werte entsprechen den Mittelwerten aus Versuch B₁ = Abb.3

Abb. 2

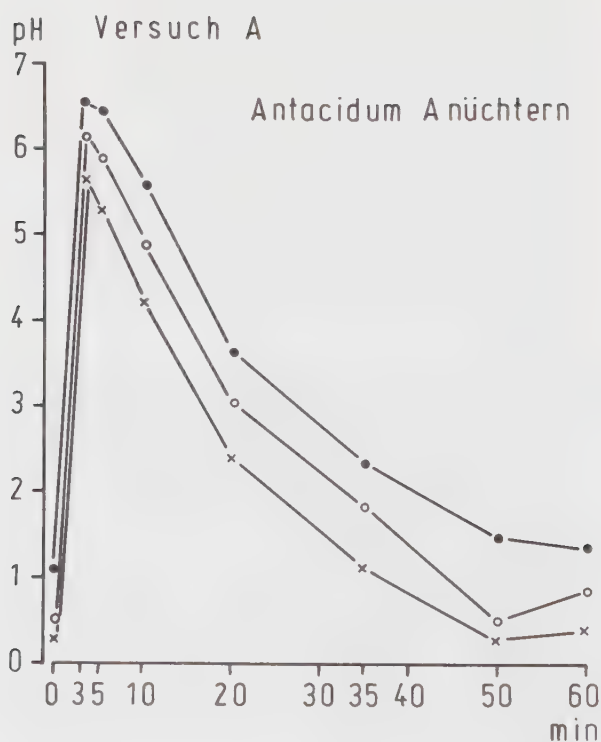


Abb. 3

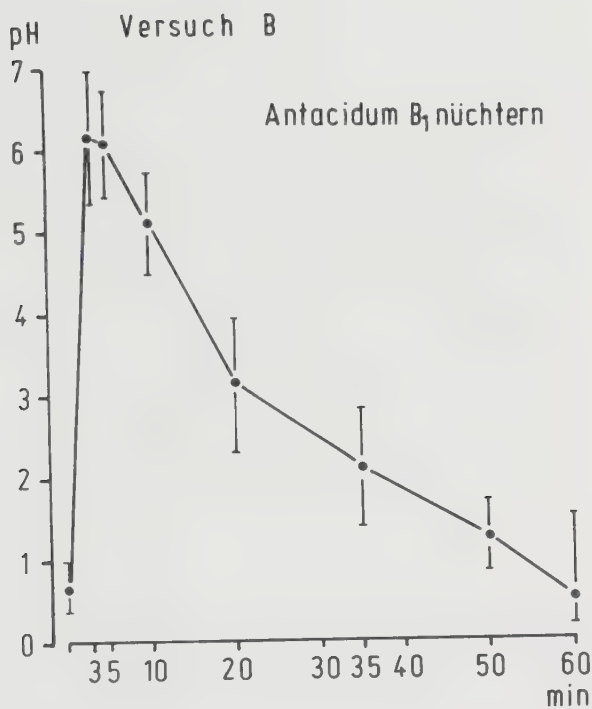
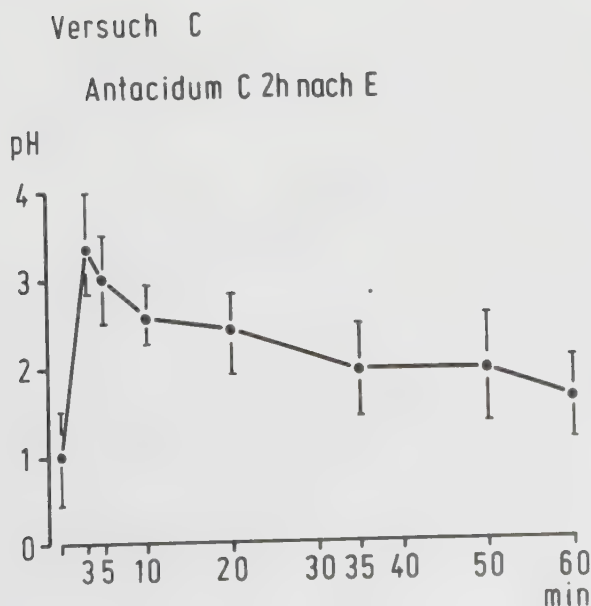


Abb. 4



1.3 Essen als Antacidum

(siehe Skizze Nr.5 mit Versuch C: Essen C; S. 18).

Der durchschnittliche Nüchternwert liegt bei pH 0,5.

Durch die Nahrungszufuhr kommt es nach 10 Minuten

mit einem pH von 4,0 zum Kurvenmaximum. Nach

20 Minuten (pH = 3,8) sind die pH-Werte noch kaum

abgesunken, nach Ablauf einer Stunde liegt der

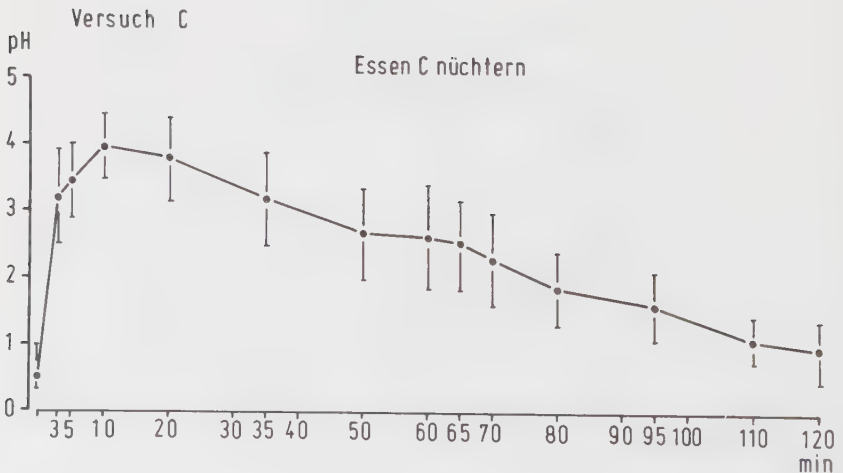
pH erst bei einem Wert von 2,6. Gegen Ende der

Meßzeit ist die Ausgangslage noch nicht erreicht

- der Säurewert nach 120 Minuten liegt mit pH = 1

um 0,5 höher.

Abb. 5



1.4 Antacidum - zum Essen eingenommen

(siehe Skizze Nr.6 mit Versuch A:

Essen mit Ant $A_2 = EA$; Seite 20).

Innerhalb von 5 Minuten wird der basale Wert von pH 0,5 auf ein Maximum von pH 4,5 angehoben und bleibt für 15 Minuten konstant. Der dann einsetzende Säureanstieg führt zu einem flachen Kurvenabfall, so daß nach 60 Minuten noch ein pH-Wert von 3,2 vorliegt und nach einer weiteren Stunde mit einem pH von 1,3 der Ausgangswert noch nicht erreicht ist.

1.5 Antacidum - 1 h postprandial eingenommen

(siehe Skizze Nr.7 mit Versuch B:

Essen B und Ant B_2 ; Seite 20).

Als Effekt des Essens ergibt sich ein innerhalb von 5 Minuten stattfindender pH-Anstieg von pH 0,5 auf einen Wert von 3,2. In den folgenden 60 Minuten fällt der pH-Wert langsam um eine pH-Stufe. Bei Einnahme des Antacidums 1 Stunde postprandial baut dieses somit auf einen pH von 2,25 auf. Es erfolgt innerhalb 3 Minuten erneut ein pH-Anstieg auf 3,85. Im weiteren Verlauf fällt die Kurve langsamer, wenn auch stetig, so daß sie nach 20 Minuten bei pH = 3 liegt, nach weiteren 20 Minuten auf pH = 2,6 gesunken ist und 1 h nach Antacidumgabe ein pH von 1,8 erreicht hat. Insgesamt liegt dieser Wert jedoch noch weit über dem Basalwert von pH 0,5.

Bei den angegebenen pH-Werten handelt es sich um Mittelwerte, wobei die Streubreite jeweils zwischen 0,8 und 1,5 pH-Stufen liegt.

Abb. 6

Versuch A

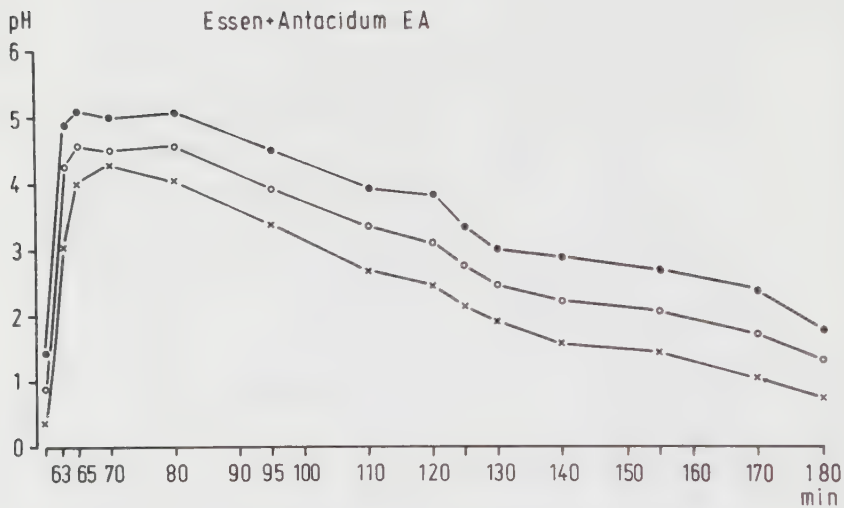


Abb. 7

Versuch B

Essen + nach 1h Antacidum

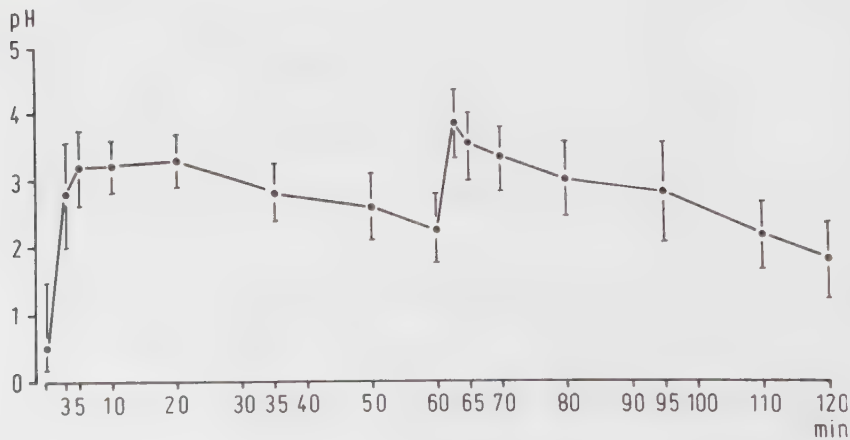
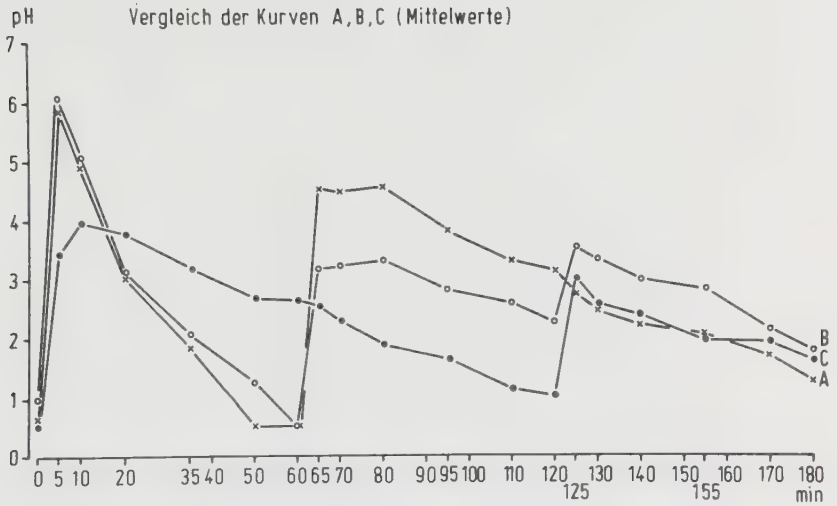


Abb. 8



Vergleichende Darstellung der Mittelwertskurven aus den drei Versuchsreihen A, B, C

2. Ergebnisse im rechnerischen Vergleich (Abb. 9 und 10)

2.1 Zeitwerte

Für Antacidum, für Essen und für verschiedene Kombinationen derselben wurde die Zeitspanne berechnet, in der der Säuregehalt des Mageninhalts über einem Wert von $\text{pH} = 2,5$ lag. Für Angaben über die Streubreite (95% Vertrauensbereich) wird auf die beiliegenden Tabellen verwiesen (Abb. 9, S. 24).

In Versuch A wie in Versuch B wurde Antacidum zunächst auf nüchternen Magen eingenommen. Bei der Abtragung der $\text{pH} 2,5$ Zeit ergab sich, daß in diesem Fall Antacidum im Mittel für 28,7 Minuten, bzw. in Versuch B für 29,2 Minuten zu einer namhaften Säureminderung führt.

In Versuch C bei Einnahme von Antacidum 2 Stunden nach dem Mittagessen ergab die Ermittlung des Median eine durchschnittlich 34-minütige Wirkungszeit des Pharmakons.

In Versuch A ließen wir zudem den Zeitpunkt der Antacidumgabe mit der Einnahme der Mahlzeit zusammenfallen. Für die Zeit mit einem pH über 2,5 ließ sich ein arithmetisches Mittel von 76,6 Minuten errechnen.

Wurde, wie im weiteren Verlauf von Versuch B, erst 1 Stunde nach dem Essen das Antacidum verabreicht, so war insgesamt für durchschnittlich 94,2 Minuten die Magensäure wirksam vermindert.

In Versuch C wurde zunächst über einen Zeitraum von 2 Stunden der antacide Effekt des Essens aufgezeichnet. Das arithmetische Mittel erwies, daß Nahrungszufuhr allein für 58,6 Minuten den pH des Magensaftes über einem Wert von 2,5 zu halten vermag.

Durch günstige zeitliche Aufeinanderfolge von Antacidum und Essen ist eine gleichmäßige Säureminderung über längere Zeit zu erreichen.

Versuch A ($\hat{=}$ A₁+EA) demonstriert die Möglichkeit, nach zunächst auf nüchternen Magen verabreichtem Antacidum, dieses dann gleichzeitig mit dem Essen zu geben. Dabei errechneten wir für 105,3 Minuten im Mittel eine bedeutsame Abschwächung der Säurekonzentration.

Im Versuch B ($\hat{=}$ A₁+E+A₂) folgte 1 Stunde auf nüchtern eingenommenes Antacidum das Mittagessen und eine Stunde postprandial wiederum das Antacidum. In diesem Falle wurde der pH durchschnittlich 123,4 Minuten über einem Wert von 2,5 gehalten.

Gibt man das Antacidum zwischen den Mahlzeiten, d.h. wie in Versuch C ($\hat{=}$ E+A) 2 Stunden nach dem Essen, so ermöglicht dies insgesamt über einen Zeitraum von 87,4 Minuten eine wirksame Anhebung des pH-Wertes im Magen.

Zeltwerte

I. Antacidum

1. Antacidum nüchtern eingenommen
(bei jedem Patienten 2x gemessen
= $\text{AntA}_1/\text{AntB}_1$)
2. Antacidum 2 h nach dem Essen eingenommen
= AntC

	AntA ₁	AntB ₁	AntC	Median! Streubreite
Mittelwert	28,7	29,2	34,0	
Streubreite	22,4-35,0	20,7-37,7	7,0-58,0	
Vertrauens- bereich	± 6,3	± 8,5		
Fz. 18		Fz. 18	Fz. 19	

II. Essen

1. Ohne Antacidum
2. plus Antacidumgabe

	F _C	E _A mit Ant _A	E _B und Ant _B (nach 1h)
Mittelwert	58,6	78,9	94,2
Streubreite	44,7-72,4	61,2-96,7	76,2-112,3
Vertrauens- bereich	± 13,8	± 17,8	± 18,0
Fz. 19		Fz. 17	Fz. 18
		Fz. 18	Fz. 17

III. Kombinationen

1. Ant + EA (= Versuch A)
2. Ant + E+A (= Versuch B)
3. E + Ant (= Versuch C)

	Mittelwert	Streubreite	Vertrauens- bereich
1. Ant + EA (= Versuch A)	105,3	85,4-125,3	± 19,9
2. Ant + E+A (= Versuch B)	123,4	100,8-146,1	± 22,6
3. E + Ant (= Versuch C)	87,4	66,9-108,0	± 20,6
Fz. 18		Fz. 18	Fz. 18

2.2 Vergleichsrechnungen (Abb.10)

Unter den eben beschriebenen Zeitwerten wurden, bei Berücksichtigung der jeweiligen Streubreite, mit statistischen Methoden Vergleiche angestellt.

2.2.1 Die ersten drei Vergleichsrechnungen (Abb.10/I; S. 28) fußen auf der Gegenüberstellung von Antacidum (nüchtern oder zwischen den Mahlzeiten eingenommen) zu Essen (ohne und mit Antacidumzusatz).

Für Versuch A erwies sich bei dem Vergleich von nüchtern eingenommen gegenüber gleichzeitig mit Essen gegebenem Antacidum mit $p \leq 0,01$ hochsignifikant die längere Wirksamkeit der letzteren Applikationsart. In Versuch B war Essen kombiniert mit 1 Stunde postprandialen Antacidum ebenfalls hochsignifikant günstiger als auf nüchternen Magen verabreichtes Antacidum.

Für Versuch C schließlich wurde mit $p \leq 0,02$ signifikant bewiesen, daß zwischenzeitlich verordnetes Antacidum der reinen Essenswirkung unterlegen ist. Zusammenfassend kann hieraus folgendes Ergebnis formuliert werden:

- 1.) Die Wirkung des Antacidums wird durch Einnahme einer Mahlzeit verbessert ($p \leq 0,01$).
- 2.) Essen hält den pH länger über einen Grenzwert von 2,5 als Antacidum, wenn dieses nüchtern oder zwischenzeitlich eingenommen wird ($p \leq 0,02$).

2.2.2 In den folgenden drei Zeitvergleichen (Abb.10/II, S.28) wurden

a) die zusammengefaßten Zeiten von Essen plus postprandialen Antacidum aus Versuch B ($E+A$) der pH-2,5-Zeit für die reine Essenswirkung aus Versuch C gegenübergestellt. Mit einer mittleren Differenz von 38 Minuten fiel dieser Vergleich signifikant ($p < 0,01$) zugunsten der Kombination $E+A$ aus.

b) Der Vergleich zwischen Essen (E_c aus Versuch C) und Essen mit gleichzeitiger Einnahme von Antacidum (EA aus Versuch A) zeigte ebenfalls signifikant ($p < 0,01$) die bessere Wirksamkeit auch dieser Kombination. Hierbei betrug die mittlere Differenz 23,6 Minuten.

c) Im Vergleich Nr.3, betreffend die Gegenüberstellung der pH-2,5-Zeiten von gleichzeitig mit Essen verabreichtem Antacidum (EA aus Versuch A) zu Essen mit 1 h postprandial gegebenem Antacidum ($E+A_2$ aus Versuch B) ergab sich - trotz einer mittleren Differenz von 14,5 Minuten zugunsten des letzteren Zeitwertes - statistisch kein signifikanter Unterschied.

Aus diesen Zeitvergleichen ergibt sich zusammengefaßt, daß

- 1.) der säurebindende Effekt des Essens durch zusätzliche Gabe von Antacidum noch verlängert wird
- 2.) hierbei jedoch der zeitliche Abstand der Antacidumgabe zum Essen (gleichzeitig oder 1 h postprandial) für die Wirkungsverlängerung nicht maßgeblich ist.

2.2.3 Die vergleichende Gegenüberstellung der Gesamtzeiten jeder Versuchsanordnung: Versuch A (A+EA) ÷ Versuch B (A+E+A) ÷ Versuch C (E+A) ergab mit 105,3 Minuten ÷ 123,4 Minuten ÷ 87,4 Minuten keinen signifikanten Unterschied (Abb. 10/III, S. 28).

Zeitvergleiche

I. Antacidum (nüchtern oder zwischen den Mahlzeiten) gegenüber Essen (ohne und mit Antac.-Zusatz)

Versuch A: Ant. 31 ÷ EA

arithmet. Mittel der Differenzen: 47,9 (Min.)

mit $p < 0,01$ signifikant längere Wirkungsdauer von EA

Versuch B: Ant. $\frac{1}{2}$ E + A

arithmet. Mittel der Differenzen: 65,0 (Min.)

mit $p < 0,01$ signifikant längere Wirkungsdauer von E + A

Versuch C: E ÷ Ant. (2 h postprandial)

mit $p < 0,02$ signifikant zu Gunsten von E

$$TT = E + EA + E + A$$
$$1.) E + A \rightarrow E$$

Mittlere Differenz = 38.0 $p < 0.01$

2.) $EA \div E$

$$p = 0.01$$
3.) $E+A \div EA$

14.5 nicht signifikant

III. Gesamtzeiten jeder Versuchsanordnung

$a \div b \div c$ nicht signifikant

IV. Diskussion

Wirksamkeit und Wirkungsweise der Antacida

1. Indikationen für Antacida

Antacida gehören zu den historisch ältesten Medikamenten des Menschen: Bereits im Altertum kannten erdessende Naturvölker, sogenannte Geophagen, ihre lindernde Wirkung bei Magenerkrankungen.

Heute erstreckt sich die Anwendung von Antacida hauptsächlich auf vier Gebiete (9). Antacida werden gegeben bei

- a) Peptischem Ulcus
- b) Refluxösophagitis
- c) Gastrointestinalen Blutungen
- d) Akuter Pankreatitis

Zu a) Peptisches Ulcus. Ziel ist eine möglichst langwährende Pufferung der gebildeten Säure, verbunden mit einer Inaktivierung des Pepsins. In der Vorstellung eines gestörten Gleichgewichts zwischen Aggressiv- und Defensivfaktoren in ihrer Wirkung auf die Magenschleimhaut, versucht man erstere zu dämpfen.

Zu b) Refluxösophagitis. Mit Antacida sollen sowohl eine Neutralisierung des rückfließenden sauren Magensaftes als auch durch eine reaktive Gastrinausschüttung (rebound) eine Stimulierung des unteren Ösophagussphincters erreicht werden. Ein Reboundphänomen als Folge der Antacidumgabe ist umstritten (s.S. 35).

- Zu c) Gastrointestinale Blutungen. Da die Blutgerinnung in neutralem Milieu ein Optimum erreicht, muß versucht werden, durch Antacida möglichst ein pH von 7 aufrecht zu erhalten.
- Zu d) Akute Pankreatitis. Da saurer Magensaft das Pankreas zur Sekretinausschüttung stimuliert, könnte durch vorherige Neutralisierung der Magensäure eine Schonung der Bauchspeicheldrüse erreicht werden.

2. Pharmakologie der Antacida

2.1 Handelsübliche Präparate und deren Zusammensetzung

Die Vielzahl von Präparaten, die die pharmazeutische Industrie heute anbietet, läßt sich im wesentlichen zurückführen auf Reinsubstanzen oder Gemische von Na-, Ca-, Mg- oder Al-Verbindungen. Es seien kurz die wichtigsten Vertreter jeder Gruppe benannt. Dies sind unter den Al-Präparaten: Al-Hydroxyd-Gel und Al-Phosphat-Gel. Gebräuchliche Mg-Verbindungen sind Mg-oxid und Mg-Trisilicat. Bekanntester Vertreter der Ca-Salze ist das Ca-Carbonat. Daneben haben andere Ca-Salze, wie etwa Ca-Phosphat, nur geringe Bedeutung erlangt. Unter den Na-Salzen dominiert das Na-Bicarbonat vor anderen Verbindungen wie etwa Na-Citrat.

Meist sind die im Handel befindlichen Präparate Gemische aus den genannten Verbindungen. Dies zeigt die folgende Aufstellung von den in praxi gebräuchlichsten Antacida.

Gelusil-Liquid ^R	=	Mg-Al-Silicathydrat
Gelusil-Lac ^R	=	" + Milcheiweiß-zusatz
Solugastril ^R	=	Al-Hydroxyd-Gel + Ca-Carbonat
Maaloxan ^R	=	Al-Hydroxyd-Gel + Mg-Hydroxyd
Kompensan ^R	=	Di-Hydroxy-Al-Na-Carbonat

Aludrox^R und Phosphalugel^R sind Reinsubstanzen von Al-Hydroxyd-Gel bzw. Al-Phosphat-Gel.

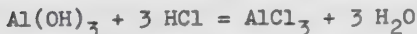
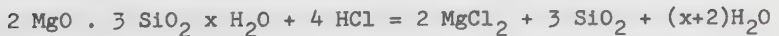
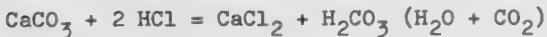
2.2 Wirkungsweise der Antacida

Die Erklärung für die Wirkungsweise der Antacida sieht man heute prinzipiell im Zusammenwirken von 4 Faktoren:

- a) Säureneutralisation oder -minderung
- b) Pepsininaktivierung (pH-abhängig/pH-unabhängig)
- c) Adsorption
- d) Coating = Auskleidung der Schleimhaut

Zu a) Säureneutralisation oder -minderung. Antacida sind

Basen (z.B. $\text{Al}(\text{OH})_3$) oder Salze aus schwachen Säuren (z.B. CaCO_3), die sich mit der Salzsäure des Magens im Sinne einer Säure-Basen-Reaktion umsetzen. Dies geschieht nach folgenden chemischen Formeln:



Die jeweilige Neutralisationskapazität zeigt erhebliche Unterschiede.

Es neutralisieren je 1g

NaHCO_3	11,5 mVal HCl
CaCO_3	11,0 "
MgO	8,5 "
Mg Trisilicat	1,0 "
Aludrox	0,17 "
Gelusil	0,25 "

NaHCO_3 , CaCO_3 und MgO sind die potensten Antacida hinsichtlich ihrer Fähigkeit zur raschen und umfassenden Säureneutralisation. Ihnen gegenüber stehen die sogenannten Pufferantacida mit den Gelen Al-Hydroxyd und Al-Phosphat sowie Mg-Trisilicat als deren bekannteste Vertreter. Kennzeichnend für Pufferantacida ist, daß auch bei hoher Dosierung nie der Neutralisationspunkt erreicht wird und sie ihr größtes Säurebindungsvermögen erst in den gemäßigten pH-Bereichen zwischen pH3 und pH4 entwickeln. PIPER (6) wies die beträchtliche Pufferkapazität in einem Vergleich von $\text{Al}(\text{OH})_3$ mit NaHCO_3 nach. Bezugnehmend auf die Titration bei pH6 war das Säurebindungsvermögen bei pH3-Titration für NaHCO_3 nur um knapp zweimal, für $\text{Al}(\text{OH})_3$ jedoch um neunzehnmal größer. Von Pufferantacida wird ein maximaler pH von 4 erreicht (im Vergleich zu einem maximal.pH von 7 bei CaCO_3) und nach 15 Minuten ist erst ein kleiner Teil des Präparates neutralisiert (1/7 bei Al-Hydroxyd; 30% bei Mg-Silicat- und weniger als 60% nach einer Stunde) (19, 20). Diese langsame und gedämpfte Reaktivität galt manchem als Vorteil (7,8), vor allem in der Meinung, hiermit einen acid-rebound zu vermeiden.

Zu b) Pepsininaktivierung. Die Enzymaktivität des Pepsins wird durch die Säureverhältnisse des Magens reguliert: Die Pepsinogen-Pepsin-Umwandlung ist bei einem pH von 6 extrem langsam, dauert bei pH 4,5 noch 12 Stunden, während sie bei pH 2 augenblicklich geschieht. Indem Antacida die Säurekonzentration des Magens verringern, wirken sie somit gleichzeitig auf das Pepsin ein. Je nach Charakter des Antacidums geschieht dies jedoch in unterschiedlicher Weise. Die potenten Antacida können, sobald sie den pH über 8 heben, das Enzym irreversibel zerstören. Zwischen dieser Marke und pH 5 ist das Enzym vollständig inaktiv, bei pH 2,5 zu 70% aktiv und bei pH 2 in seinem Optimum (14). Die sogenannten Pufferantacida lassen also von vornherein eine Restaktivität des Pepsins bestehen.

Eine Gruppe von Antacida, u.a. Al-, Mg- oder Bi-haltige können auf eine zweite Art Einfluß auf das Pepsin nehmen: sie reagieren direkt mit dem Enzym, wobei sie dieses inhibieren und teils sogar präzipitieren. Allerdings sind die Meinungen über solche Fähigkeiten sehr geteilt: während PIPER (6) feststellte, daß bei manchen Antacida dieser Effekt sogar den pH-Effekt überwiegt, konnten Untersuchungen von FORDTRAN (14) und KURUVILLA (35) demgemäße eigene antipeptische Eigenschaften von Antacida nicht bestätigen.

Zu c) Adsorption

Al-Hydroxyd ebenso wie Mg-Trisilicat gelten als gute Adsorbentien. Die klinische Bedeutung dieser adsorptiven Fähigkeiten ist nicht klar. Während eine gewisse Adsorption des Pepsins von vielen Autoren postuliert wird (20, 21, 23, 25), findet man selten klare Aussagen über eine Adsorption von Wasserstoffionen. So etwa liest man bei HARVEY 1965 (19), "daß frühere Meinungen dahingehend, daß bei Al-Hydroxyd die Absorption von Säure sogar die Neutralisation übertreffe, widerlegt werden konnten". Doch findet man etwa bei SCHNEKENBURGER 1974 (8) wiederum die Theorie, "daß der Mechanismus der Säurebindung bei Mg- Al-Silicaten möglicherweise als Ionenaustausch in einem Polymergerüst abläuft".

Zu d) Coating

Nach HELLOWIG (27) reagiert Al-Hydroxyd mit dem Magensaft unter Bildung einer viskösen, schleimhautschützenden Oberfläche. Auch Mg-Trisilicat soll nach Umbildung in das hydrierte Silicondihydrid ähnliche Eigenschaften besitzen (17). In gleicher Weise billigen HARVEY (19) und CLARK (20) diesen Substanzen möglicherweise die Fähigkeit eines adhärenen Schutzfilms zu. Das physikalische Verhalten von Antacida im Magen wurde von MORISSEY (36) und HOON (37) mit Hilfe von intragastraler Photographie zu klären gesucht. HOON beobachtete, daß das Antacidum eher klumpig und blasig, denn als geschmeidiger Belag im Magen verteilt war. MORISSEY stellte fest, daß nach

einer Stunde in der Mehrzahl der Fälle nur noch minimale Antacidamengen zu finden waren (10% von ursprünglich 30 ml $\text{Al}(\text{OH})_3$ oder $\text{Mg Si}_2\text{O}_3$), und daß Ulcuskrater Antacida nur geringfügig länger zurückhalten

2.3 Nebenwirkungen der Antacida

Die Nebenwirkungen der Antacida lassen sich in systemische und nichtsystemische einteilen. Absorbierbare Ionen wirken systemisch durch Störungen des Elektrolythaushaltes. Diese Gefahr besteht bei einer Überdosierung von Calcium in Hypercalcämie und Beeinträchtigung der Nierenfunktion, bei zu großen Mengen von NaHCO_3 in Alkalosis und Azotämie. Bei gleichzeitigem Genuß großer Mengen von Milch tritt bei beiden Antacida das Milch-Alkali-Syndrom auf. Magnesium und Aluminium haben aufgrund ihrer vollständigen Unlöslichkeit keine systemischen Effekte, indirekt kann hochdosiertes Aluminium jedoch durch intestinale Bindung von Phosphat zu Hypophosphatämie und sekundärem Hyperparathyreoidismus führen. Zu den nichtsystemischen Nebenwirkungen gehören vor allem Obstipation, ausgelöst durch Ca- und Al-Salze, während Mg Diarrhoe verursacht.

3. Reboundphänomen

Die Propagierung der sogenannten Pufferantacida in den vergangenen Jahren wurde zu einem guten Teil damit begründet, daß die vollständige Säurebindung durch

potente Antacida eine reaktive Säuresekretion auslösen müßte. Diese Annahme ist theoretisch gut fundiert. Neben direkter nervaler Stimulation über den Vagus erfolgt die Säure- und Pepsinausschüttung aus den Magenschleimhautzellen immer über Gastrin als Vermittlersubstanz. Dieses Hormon unterliegt jedoch einem Feed-back-Mechanismus: Sinkt der intragastrale pH-Wert unter $\text{pH}3$, wird die Gastrinfreisetzung graduell gehemmt. Bei Alkalisierung des Mageninhaltes fällt diese regulative Hemmung weg. Es wäre somit denkbar, daß Antacida eine Gegenregulation mit verstärkter Gastrin- und nachfolgender Säuresekretion auslösen.

Seit dieses Problem bekannt wurde, sind mannigfache Untersuchungen angestellt worden mit zum Teil gegensätzlichen Ergebnissen (34).

In einer umfangreichen Studie testete FEURLE (33) die drei Antacida $\text{Mg}(\text{OH})_2$, $\text{Al}(\text{OH})_3$ und CaCO_3 und, zum Vergleich, zuvor deren nicht puffernde Chloridverbindungen. Er stellte fest, daß immer, wenn das intragastrale pH angehoben wurde, die Serum-Gastrin-Konzentration signifikant anstieg. Jedoch bei den Chlorsalzen von Mg, Al und Ca stieg der Serumgastrinspiegel auch ohne pH-Änderung des Magensaftes an, allerdings wurde bei Antacidagabe noch ein zusätzlicher Gastrinanstieg beobachtet.

BERGER et al. (34) untersuchte 6 kommerzielle Antacida, darunter auch $\text{Al}(\text{OH})_3$, CaCO_3 und Mg-Verbindungen auf

ihre Säurebindung und ihre Rückwirkung auf den Serumgastrinspiegel. Bei keinem dieser Antacida konnte ein reaktiver Gastrinanstieg gefunden werden.

NOELLE et al. (32) ließ vor und nach einer intensiven 14-tägigen Antacidatherapie bei Patienten die maximale und submaximale Säureproduktion prüfen. Ein Tag nach Absetzen der Therapie war anstelle des Reboundphänomens eher eine geringe Verminderung der Säureproduktion festzustellen.

Direkte Bestimmung der Säuresekretion bei Gabe von Antacida 1 h nach dem Essen stellte FORDTRAN (31) mit Hilfe der Magensaftaspiration an. Während NaHCO_3 und AlMg-Hydroxyd die Säuresekretion nicht anregten, war bei CaCO_3 eine statistisch signifikante Verstärkung der Säureausschüttung festzustellen. Wurde CaCO_3 dagegen nüchtern gegeben, trat dieser Effekt nicht auf.

Abhängigkeit der Wirksamkeit vom Zeitpunkt der Antacidumgabe im Tagesablauf.

Zu den vorliegenden Untersuchungen wurde Dihydroxy-Al-Na-Carbonat (= Kompensan^R/Roerig + Pfizer) als Antacidum verwendet, weil es zu den in der Praxis gebräuchlichsten gehört. Zudem war von verschiedenen Autoren (11, 12) über vergleichsweise gute Erfahrungen mit diesem Präparat berichtet worden. Da diese Arbeit mit einer Untersuchung über Gastrinstimulation gekoppelt war (39), vermieden wir ein Ca-haltiges Antacidum (Ca soll eine Gastrinausschüttung herbeiführen).

4. Wirksamkeit des Antacidums, wenn es auf nüchternen Magen eingenommen wird

In einem solchen Fall verhielt sich nach unseren Ergebnissen der Einfluß des Antacidums auf den pH-Wert des Mageninhaltes folgendermaßen:

Innerhalb von Sekunden wurde ein hohes Maximum von im Mittel 6,1 pH erreicht, dieses jedoch in den nächsten 5 Minuten schon wieder verlassen - und durchschnittlich 29 Minuten später war bereits die von uns gesetzte Grenzlinie für wirksame Säureminderung, der pH von 2,5 erlangt. Nach ca. 50 Minuten waren die zuvor herrschenden basalen Werte wieder erreicht, ein antacider Effekt somit nicht mehr nachweisbar.

Diese wenig nachhaltige Reaktivität bestätigen BERGER et al. (34), die für gebräuchliche Antacida folgende Mittelwerte mit einer Zeit $pH > 3$ angeben:

Kompensan	=	35 Minuten
Solugastril	=	35 "
Gelusil-Liquid	=	30 "
Aludrox	=	15 "
Phosphalugel	=	8 "

Die dazugehörigen graphischen Darstellungen zeigen die oben genannten typischen ungünstigen Merkmale des nüchtern verordneten Antacidums.

Zeitwerte bis zum Erlöschen jeden antaciden Effektes nennt H.SOMMER (16). Er testete die nüchtern eingenommenen Antacida, allerdings unter maximaler Stimulierung der Säuresekretion durch Pentagastrin, und erhielt folgende

Zahlen (Maximalwerte!):

Kompensan: 30 Minuten Phosphalugel: 45 Minuten

Gelusil-Lac: 45 Minuten Aludrox: $\emptyset$

Bei nüchternem Magen beträgt der Normbereich der basalen Säuresekretion 1-3 mVal HCl/h. Wird maximal stimuliert, werden bei Normochlorhydrie zwischen 10 und 40 mVal HCl/h ausgeschüttet. Setzt man die Neutralisationskapazität eines potenten Antacidums, wie etwa von NaHCO_3 mit 11,5 mVal HCl/1g, der stündlichen Säuresekretion eines nüchternen Patienten gleich, so müßte von 1g Antacidum zumindest 4 Stunden lang jedes sezernierte HCl-Molekül gebunden werden. Schätzungen nach in vitro Versuchen ergaben, daß eine Dosis von 4g CaCO_3 ausreichen würde, um all die Säure zu neutralisieren, die von einem durchschnittlichen Patienten mit Duodenalgeschwür (!) innerhalb von 27 Stunden produziert wird. Dagegen dauert der Effekt von 4g CaCO_3 im Magen nur 30-40 Minuten an (14).

Diese Beispiele machen deutlich, daß die geringe Wirksamkeit der Antacida nicht auf mangelnde Neutralisationskraft, sondern auf die rasche Entleerung aus dem Magen zurückgeführt werden muß. Die Basenkapazität des Antacidums wird nur zu einem geringen Teil ausgenutzt und es wird fast unverbraucht aus seinem Wirkungsbereich hinausbewegt. Auch eine Erhöhung der Dosis kann somit kaum eine Wirkungsverbesserung bringen.

HUNT und SPURELL berechneten als Halbwertszeit der exponentiell ablaufenden Magenentleerung einen Wert von 21,8 Minuten (5). Unter Berücksichtigung von Entleerungsrate und Basalsekretion fand PIPER (5) eine mathematische Formel für die adäquate Dosis. Um jeweils vollständige Neutralisation zu erreichen, muß bei mäßiger Sekretion und Entleerungsrate je nach zeitlichem Abstand der Antacidagabe folgende Dosis (in mVal) verabreicht werden:

	1/4 Std.	1/2 Std.	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h
mVal	1,64	4,4	16,9	153	1250	10100	659x10 ³
in 12 h zu gebende Antacida- Menge (mVal)	78,7	106	203	918	5000	30300	1320x10

Es wird augenscheinlich, daß Dosen, die 2-stündlich oder seltener gegeben werden, Antacidummengen über eine 12 h-Periode verlangen, die in der Praxis undurchführbar sind. Für eine stündliche Antacidumgabe stellte PIPER die Formel auf: Adäquate Dosis = 8 x BAO(= basal acid output). Ist die Basalsekretion unbekannt, so solle man sich an fixe Werte halten, die nach seinen Angaben für 90% aller Patienten zutreffen. Danach sind 50 mVal Antacidum, einmal stündlich verabreicht, adäquat für Duodenalgeschwür beim Mann, 26 mVal für Duodenalulcus bei der Frau oder Magengeschwür beim Mann.

PIPER und FENTON (6) haben diese allgemeingültige Dosierung von 50 mVal/h in Volumenangaben für gebräuchliche Antacida

umgerechnet. Für die reinen Pulversubstanzen von NaHCO_3 , MgO und CaCO_3 entspräche dies Mengen von 4,4g, 5,9g und 4,5g; reines Mg-Trisilicat müßte bereits in einer Dosis von 50g/1h verabreicht werden. Bezogen auf im Handel befindliche Präparate bekämen die Patienten etwa von dem bekannten Aludrox^R stündlich 294 ml, von Gelusil-Tabletten 200g pro Stunde - 190 Tabletten entsprechend. Uns interessierte besonders die Dosierung des von uns verwendeten Kompensan^R. Um bei einem hyperaciden Mann eine volle Neutralisierung zu gewährleisten, hätten wir ihm, bei nüchternem Magen, stündlich 192 ml Kompensan^R verabreichen müssen.

Eine solch voluminöse Medikamentenmenge in der Praxis zu verordnen ist natürlich absurd. Doch auch die Anwendung der volumenmäßig klein anmutenden Dosen der Reinsubstanzen der potenten Antacida NaHCO_3 , CaCO_3 und MgO ist wegen der dann zwangsläufig auftretenden Nebenwirkungen zu gefährlich.

5. Wirksamkeit des Antacidums, wenn es zum Essen eingenommen wird

Die dargestellten Probleme sind begründet in der schnellen Entfernung des Antacidums von seinem Wirkungsort. Unser Anliegen muß es somit sein, dessen Aufenthalt im Magen zu verlängern. Als natürlichster Weg bietet sich die Kombination des Antacidums mit Essen an.

Wir konnten finden, daß die Wirkungsdauer von zu einer Mahlzeit gegebenem Antacidum im Vergleich zu nüchtern

eingekommenem signifikant verlängert wurde: 47,9 Minuten, wenn Kompensan gleichzeitig mit dem Mittagessen eingenommen wurde; 65 Minuten, wurde es 1 Stunde postprandial verabreicht. Zwar war das pH-Maximum vergleichsweise niedriger, es kam jedoch infolge des langsamen Kurvenabfalls auch nach 2 Stunden noch nicht zum Erreichen der Ausgangswerte.

Dieser günstige Effekt beruht einmal auf einer Verzögerung der Entleerung aus dem Magen und zum anderen auf der antaciden Wirksamkeit des Essens selbst. Antacidum wird durch Vermengung mit dem Essen auf eine große Masse verteilt und nur in kleinen Portionen hinaustransportiert. Zusätzlich werden durch die Bestandteile der Nahrung Regelkreise ausgelöst (13), die der Entleerung entgegenwirken, da das Essen zur Verdauung eine gewisse Zeit im Magen verbleiben soll. Das in der Mahlzeit enthaltene Fett und auch die Kohlenhydrate verursachen über den Enterogastrone-Mechanismus eine Hemmung der antralen Gastrinfreisetzung - dies bedeutet neben verminderter Säuresekretion auch Herabsetzung der Magenmotilität. Durch das gründliche Kauen wird in höherem Maße Sialogastrone, ein von der Mundschleimhaut sezerniertes Hormon abgegeben. Dieses, gleichfalls GJS = Gastric Inhibitory Substance genannte Glykoprotein verhindert ebenso Bildung und Wirkung von Gastrin. Zusätzlich wird durch das Kauen vermehrt Speichel

gebildet, der mit einem Bicarbonatgehalt von 50 mVal/l und Muzin eine nicht zu unterschätzende Neutralisationskraft besitzt.

Direkt als Antacidum wirkt Essen vornehmlich durch seinen Gehalt an Proteinen, die ihm eine erhebliche Pufferkapazität verleihen.

Man könnte nun einwenden, daß bei den beiden Kombinationsformen von Antacidum mit Essen (gleichzeitig und 1 Stunde postprandial) die Wirkungsverlängerung gegenüber ausschließlich gegebenem Antacidum allein der säurebindenden Kraft des Essens zu verdanken und der Zusatz von Antacidum somit unnötig sei. Der statistische Vergleich der pH-2,5-Zeiten des Essens mit denjenigen der Kombinationen fiel jedoch bei unseren Untersuchungen signifikant zu Gunsten der Essen-Antacidum-Kombination aus (mittlere Differenz bei EA 23,6 Minuten, bei E+A 38 Minuten). Auch die graphische Darstellung spricht für einen zusätzlichen Effekt des Antacidums. Letzten Endes muß bedacht werden, daß Essen zwar für ein bis zwei Stunden gute antacide Eigenschaften besitzt, gleichzeitig aber die maximale Säuresekretion auslöst - etwa 15 Minuten nach Nahrungszufuhr infolge psychischer, antraler und intestinaler Stimulation. Da wir als Meßsystem die Heidelberger Kapsel verwendet haben, womit Säurewerte unterhalb eines pH von 2 nicht mehr exakt meßbar sind, können wir nach Unterschreiten

dieses Grenzwertes keine Aussagen über eine eventuell auftretende Übersäuerung des Magens machen.

Hierzu wird auf FORDTRAN verwiesen, der sich intensiv mit dem Problem der dauerhaften Säurebindung durch Kombination von Essen mit Antacidum befaßt hat (14, 15). Da er als Meßmethode die Magensaftaspiration mit anschließender direkter Säurebestimmung über die Glaselektrode wählte, konnte er auch bei sehr hoher Wasserstoffionenkonzentration noch Absolutwerte angeben. Er stellte über eine Dauer von 6 Stunden ein Säurekonzentrationsprofil für sein Standardessen (170-220g Rindfleisch) auf. Dieses sei bis zum 2 h-Wert mit der von uns ermittelten Kurve in Vergleich gesetzt:

Fordtran	unsere Werte
Ausgangs-pH = 20 mVal/l - pH = 1,8	pH = 0,5
nach 30 Min. = 1,7mVal/l - pH = 2,85	pH = 3,75
nach 1 1/2 Std. = 8 mVal/l - pH = 2,18	pH = 1,75
nach 3 1/2 Std. = 43 mVal/l - pH = 1,46	
nach 6 Std. = 35 mVal/l - pH = 1,55	

Nach FORDTRAN ist die Pufferkapazität des Essens nach etwa 1 1/2 Stunden verbraucht - wir berechneten einen Mittelwert mit $\text{pH} > 2,5$ von 1 Stunde. Besonders hingewiesen sei jedoch auf die nach 3 1/2 Stunden reaktiv erhöhte Säuresekretion im Magen - auch nach 6 Stunden

ist diese noch über den Ausgangswert erhöht. Essen ist somit zwar für eine Stunde ein recht gutes Antacidum, kehrt sich jedoch nach spätestens 2 Stunden in seiner Wirkung ins Gegenteil um und führt über einen relativ langen Zeitraum zu empfindlich hohen Säurekonzentrationen. Diese reaktive Hypersekretion muß abgepuffert werden. Antacidumzusatz ist also notwendig.

6. Welchen Einfluß hat das Zeitintervall zwischen Nahrungszufuhr und Antacidumgabe auf dessen Wirksamkeit ?

Hinsichtlich der Frage, wann im Tagesablauf Antacida gegeben werden sollen, sind nach L. DEMLING (28) zwei Grundvorstellungen zu unterscheiden:

- a) Antacida zusammen mit der Nahrung zu verabreichen, damit sie hierdurch länger im Magen bleiben und ihre neutralisierende Wirkung entfalten können
- b) Antacida zwischen den Mahlzeiten zu geben, dann, wenn der saure Magensaft als einziges Objekt seines Angriffs die Magenschleimhaut besitzt.

Dementsprechend verschieden sind auch die Therapie-vorschläge. So empfiehlt z.B. OTTENJANN (26) die ein- bis zweimalige Gabe von Antacida zwischen den Mahlzeiten und am Abend. HAFTER (22) dagegen rät seinen Patienten, Antacida 3x täglich zu Beginn der Hauptmahlzeiten und jederzeit bei Auftreten von Beschwerden zu nehmen.

Bei Durchsicht der neueren Literatur wird von vielen Autoren die Gabe von Antacidum 1 Stunde nach dem Essen als ideal angesehen (25, 29, 30). Dies geht wohl vor allem auf FORDTRAN's Untersuchungen aus dem Jahre 1966 zurück, die weltweite Bedeutung fanden. Basierend auf dem oben beschriebenen Säurekonzentrationsprofil für sein Standardessen stellte er ein ebensolches für 1 Stunde und für 4 Stunden nach dem Essen eingenommenes Antacidum ($4g \text{ CaCO}_3$) auf. Hierbei kam er zu dem Ergebnis, daß 4 Stunden postprandial verabreichtes Antacidum eine absolute Säurereduktion (d.h. bis zum Erreichen der Ausgangswerte) über eine Zeitspanne von 1 1/2 Stunden bewirken konnte - wurde dieses jedoch bereits 1 Stunde nach der Mahlzeit eingenommen, so vermochte es die Säurekonzentration für mindestens 3 Stunden unter dem Ausgangsniveau zu halten.

Antacidum 1 Stunde postprandial:

	FORDTRAN	unsere Werte
1/2 h nach Antac.:	0,5 mVal/l - pH = 3,4	pH = 2,8
		1 h nach Antac. = 1,8
2 h nach Antac.:	4,5 mVal/l - pH = 2,43	
bzw.	13 mVal/l - pH = 1,96	
3 h nach Antac.:	Erreichen der Ausgangswerte	
4 h nach Antac.:	H ⁺ -Konzentration leicht über die Ausgangswerte erhöht, dabei dennoch erst 38 % des entsprechenden Säurewertes in der Essenskurve.	

FORDTRAN's gewichtige Aussage einer dreistündig wirksamen Säureminderung durch 1 h postprandial verabreichtes Antacidum steht nicht im Widerspruch zu dem von uns erhaltenen Ergebnis einer pH-2,5-Zeit von rund 40 Minuten Dauer. Denn

a) hat er eine Antacidummenge von 4g CaCO_3 verwendet, was einer Dosis von 190 ml Kompensan entsprechen würde (6) (vgl. 15 ml Kompensan = von uns verwendete Portion)

b) ist auch bei seinen Versuchen spätestens 1 1/2 h nach Antacidumgabe ein mittlerer pH von 3 erreicht.

Hierzu seien zum besseren Vergleich noch einige Autoren genannt, die sich wie wir nicht an der absoluten Säureminderung durch Antacida, sondern an dem pH-Grenzwert für eine geminderte Pepsinaktivität orientierten.

Auch sie benutzten das für den Patienten so wenig belastende Telemetriesystem der Heidelberger Kapsel.

NÜLLER (17) prüfte die Wirkung von Gelusil-Lac

30 Minuten nach einem Probefrühstück (1 Brötchen, 10g Butter, 1 Ei, 1 Tasse Tee) und kam auf eine pH-3-Zeit von 51 Minuten.

JOHANNESSEN (18) testete das Antacidum Almafom

(Al-OH-MgCO_3 + Simethicone), das er im Anschluß an eine Standardmahlzeit (200g Rindfleisch) gab, sobald der pH-Wert des Magensaftes wieder unter pH-3 absank. Dies war nach durchschnittlich 1 Stunde der Fall;

durch Antacidum konnte er für weitere 72 Minuten größer $\text{pH} = 3$ gehalten werden. Daß dieser Mittelwert den von uns errechneten um immerhin 30 Minuten übertrifft (nicht mehr im Bereich der Streubreite), mag an dem Zusatz von Anticholinergicum im Almafom liegen.

Bezüglich der Möglichkeit, Antacidum gleichzeitig mit dem Essen zu verabreichen, bei der wir eine Anhebung der Essenskurve um rund eine pH -Einheit und eine Wirkungsverlängerung von rund 24 Minuten feststellten, kam abweichend von uns SOMMER (16) zu dem Ergebnis, daß das Antacidum (Phosphalugel) keinen zusätzlichen Effekt habe. Phosphalugel, aus reinem Al-Phosphat bestehend, gilt allerdings allgemein als Antacidum von geringer Neutralisationskraft.

Die Überprüfung von drei Möglichkeiten zur Kombination von Essen mit Antacidum, nebeneinander zum unmittelbaren Vergleich, unseren drei Versuchsreihen entsprechend, ergab eine breite Streuung, die die statistisch fundierte Entscheidung für einen bestimmten Zeitabstand verhinderte.

Es ist zu fragen, ob die weite Wertstreuung unserer Methodik der Versuchsanordnung und -auswertung anhaftet und durch ein anderes Meßsystem die Streubreite vermindert und ein definitives Ergebnis erlangt werden kann. Zugegebenermaßen ist die Heidelberger Kapsel

mit einem Meßfehler von $\pm 0,5$ pH-Einheiten mit einem für die Kurvenauswertung nicht unerheblichen Ungenauigkeitsfaktor belastet.

Andererseits wird dieser Mangel durch die geringe physische und psychische Beeinträchtigung, die diese Untersuchungsart für den Patienten darstellt (etwa im Unterschied zur Sekretabsaugung durch einen Magenschlauch) zumindest teilweise wieder wettgemacht.

Es ist allgemein zu beobachten, daß Ergebnisse über Untersuchungen am Gastrointestinaltrakt große Streubereiche aufweisen. Denn gerade der Magen-Darm-Trakt ist ja ein Organ, an dem sich seelische und körperliche Belastungen besonders leicht bemerkbar machen.

So beobachteten wir nicht selten, daß dieselbe Versuchsperson an den drei Untersuchungstagen eine recht unterschiedliche Magensekretionslage aufwies und dadurch in ihrer Reaktion auf postprandial verabreichtes Antacidum stark schwankte. Obwohl man weiß, daß Essen zur maximalen Säurestimulation führt und zumindest hier ein einheitlicher Kurvenverlauf erwartet werden kann, kam es auch in diesem Fall bei der gleichen Person zu Abweichungen - wahrscheinlich weniger infolge veränderter Sekretionsleistung als vielmehr durch unterschiedliche Magenmotilität.

Unsere Überlegungen zum Versuchsaufbau waren von dem Gedanken getragen, 3 Möglichkeiten für einen Therapie-

plan nachzuahmen mit dem Ziel, möglichst ununterbrochen die Magensäure oberhalb eines pH-Wertes von 2,5 zu halten. Von den 180 Minuten des Versuchsablaufes wurde in Versuch C (E + Ant. nach 2 h) nur für 87,4 Minuten ($\pm$ 20,6 Minuten) diese Grenzlinie gehalten, in Versuch A (Ant. nüchtern + E mit Ant.) mit 105,3 Minuten ($\pm$ 19,9 Minuten) nur 18 Minuten länger. In Versuch B (Ant. nüchtern + E + Ant. nach 1 h) mit einer pH-2,5-Zeit von 123,4 Minuten ($\pm$ 22,6 Minuten) lagen noch immer für ca. 1 Stunden zu hohe Säurekonzentrationen im Magen vor. Da es infolge einer Wertstreuung von jeweils ca. 20 Minuten im gegenseitigen Vergleich zu Überschneidungen kam, ließ sich eine Signifikanz zu Gunsten eines Schemas nicht erzielen.

In Anbetracht der graphischen Darstellung lassen sich jedoch einige Tendenzen hinsichtlich des zu empfehlenden Zeitpunktes der Antacidumgabe erkennen.

In Versuch C tritt in der zweiten Stunde nach Nahrungszufuhr eine starke Säuerung des Mageninhaltes auf.

Das nach zwei Stunden verabreichte Antacidum wird bei einem großen Teil der Patienten in seiner Neutralisationskraft überfordert. Es führt dann zwar zu einer zumindest 60 Minuten währenden absoluten Säureminderung, ein pH des Mageninhaltes, der die Pepsinaktivität reduziert, wird dabei häufig jedoch nicht mehr erreicht.

Bei einem Therapieplan entsprechend dem Versuch A wird durch die Verabreichung des Antacidums zusammen mit dem Essen zunächst eine höhergradige Säureminderung erreicht als bei alleiniger Nahrungszufuhr. Trotzdem müssen, wenn darauf zwei Stunden lang nichts eingenommen wird, für die zweite Hälfte dieser Zeit die gleichen Bedenken angemeldet werden wie in Versuch C (bei Essen ohne Antacidumzusatz). Bei vielen Patienten treten zwischenzeitlich fast ebenso hohe Säurekonzentrationen auf. Was den relativ hohen pH-Wert zu Beginn anbetrifft, so bringt er kaum Vorteile, da er zur irreversiblen Denaturierung des Pepsins nicht ausreicht.

In Versuch B ist für die erste Stunde die säurebindende Puffereigenschaft des Essens zuverlässig. Wenn dann nach einer Stunde das Antacidum verabreicht wird, ist der pH noch hoch genug, so daß das Antacidum in seiner Neutralisationskapazität ausreicht, auch in der zweiten Stunde gemäßigte Säureverhältnisse zu schaffen (im Gegensatz zu Versuch A + C).

In Versuch A wie in Versuch B war jeweils noch die Einnahme eines Antacidums auf nüchternen Magen vorangestellt. Dies zeigt sich als wenig effektiv, weil bereits nach einer halben Stunde wieder tiefe Säurewerte auftreten, die Ausgangswerte (!) erreicht werden und der zunächst sehr hohe pH-Wert von 6 keine Pepsin-

denaturierung herbeiführen kann.

Ist eine kontinuierliche Säureminderung über pH 2,5 beabsichtigt, so sollte Antacidum wie in Versuch B stündlich im Wechsel mit kleinen Mahlzeiten verabreicht werden.

V. Zusammenfassung

Die Arbeit diente dem Zweck, die Wirksamkeit von Antacida (bzgl. Neutralisationskraft und Pepsin-inaktivierung) in Abhängigkeit vom Zeitpunkt ihrer Verabreichung - und im kritischen Vergleich mit Essen zu untersuchen. Hierzu unterzogen sich 20 Probanden je 3 verschiedenen Versuchen von jeweils 4-stündiger Dauer, wobei Antacidum auf nüchternen Magen, gleichzeitig mit einem Standardessen und eine bzw. zwei Stunden postprandial eingenommen wurde. Mit Hilfe des Heidelberger Senders wurde der pH-Wert des Magen-inhaltes kontinuierlich aufgezeichnet. Als Leitlinie zur Beurteilung diente die Zeit, in der die Säurekonzentration des Magensaftes über einem pH von 2,5 lag und der graphisch dargestellte Kurvenverlauf.

Es konnte erwiesen werden, daß Antacidum durch Kombination mit einer Mahlzeit (gleichgültig ob zusammen mit der Nahrung oder 1 Stunde postprandial eingenommen) bedeutend an Wirksamkeit gewinnt. Andererseits vermag Essen ohne Antacidumzusatz ebenfalls den pH für längere Zeit über einem Wert von 2,5 zu halten als nüchtern oder zwischen den Mahlzeiten (= 2 h postprandial) gegebenes Antacidum. Zusatz von Antacidum vermag die Säurebindungsfähigkeit von Essen jedoch noch zu verstärken. Dabei ergibt

sich hinsichtlich des Zeitintervalls zwischen Essen und Antacidumgabe (gleichzeitig oder 1 h postprandial) statistisch keine Unterschiedlichkeit. Ebenso ließ sich wegen großer Streubreiten kein Therapieschema statistisch als das günstigste erweisen. Für eine zuverlässige pH-Anhebung über einen Wert von 2,5 erscheint, nach der graphischen Darstellung, die Einnahme kleiner Mahlzeiten im stündlichen Wechsel mit Antacidum empfehlenswert.

Literaturverzeichnis

1. NÖLLER, H.G.:
Die Endoradiosonde zur elektrischen pH-Messung im Magen und ihre klinische Bedeutung.
Dtsch.med.Wschr. 85.Jg. 1707-13 (1960)
2. ZÜRCHER, G., K. HEINKEL:
Funkfernmessung der Wasserstoffionenkonzentration. Untersuchungen zur Technik und klinischen Anwendung der Endoradiosonde ("Heidelberger Kapsel")
Zschr.f.Gastroent. Jg.4, Heft 3, 130-39 (1966)
3. Technische Anleitung zum Telemetriesystem der Heidelberger Kapsel der Allgemeinen Elektrizitäts-Gesellschaft AEG-Telefunken, Nachrichtentechnische Anlagen. 79 Ulm, Elisabethenstr.3
4. EKENVED, G., A. WALAN:
In vivo studies on the neutralizing effects of antacids using the Heidelberg capsule.
Scand.J.Gastroent. 10 (3), 267-72 (1975)
5. PIPER, D.W., J. MYHILL:
Antacid therapy of peptic ulcer
Part I A mathematical definition of an adequate dose
Gut 5: 581-5 (1964)
6. PIPER, D.W., B.H. FENTON:
Antacid therapy of peptic ulcer
Part II An evaluation of antacids in vitro
Gut 5: 585-9 (1964)
7. FÜRST, W. et al.:
Evaluation of antacids
Pharmazie 24: 590-4 (1969)
8. SCHNEKENBURGER J. et al.:
In-vitro-Untersuchungen an Antacida II
Arzneim.-Forsch.24 (3): 275-8 (1974)

9. LUX, G. et al.:
Clinical treating of antacids
Fortschr.Med. 91: 638-40 (1973)
10. JACOB, B. et al.:
Effectiveness of an antacid - a telemetric study
Fortschr.Med. 91 (12): 547-9 (1973)
11. RATHJENS, P.:
Klinische Prüfung des Antacidums Dihydroxy-
Aluminium-Natriumcarbonat
Med.Klin. 54: 1875-6 (1959)
12. HAMM, E., W. SCHÖNLEBER:
Erfahrungen mit dem Antacidum Kompensan
Med.Welt 1351-3 (1963)
13. DEMLING, L.:
Der kranke Magen
Urban & Schwarzenberg: München (1970)
14. FORDTRAN, J.S. et al.:
Antacid pharmacology in duodenal ulcer:
Effects of antacids on postcibal gastric acidity
and peptic activity
Eng.J.Med. 274: 921-7 (1966)
15. FORDTRAN, J.S. et al.:
In vivo and in vitro evaluation of liquid antacids
Eng.J. Med. 288: 923-8 (1973)
16. SOMMER, H. et al.:
Steady intragastral pH-measurement after
application of antacid drugs
Med.Klin. 68: 1500-3 (1973)
17. NÖLLER, H.G. et al.:
Über die säurebindende Wirkung von Gelusil-Lac
im nicht nüchternen Magen
Dtsch.Med.J. 15 (22): 766-7 (1964)

18. JOHANNESSON, E. et al.:
Intragastric pH-evaluation with Radiotelemetry
Scand.J.Gastroent. 8: 65-69 (1973)
19. HARVEY, S.C.:
Gastric antacids and digestants
Auszug (48.Kapitel) aus:
The pharmacological basis of therapeutics.
Third edition. (1965)
Edited by: L.S. Goodman & Gilman A.
20. CLARK, B.B.:
Drugs effective in ulcer therapy
Auszug (part 10) aus:
Drill's pharmacology in medicine.
3. Auflage (1965)
Edited by: Di Palma J.R.
21. KUSCHINSKY, G.:
Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung (1966)
22. HAFTER, E.:
Konservative Behandlung des gastroduodenalen
Ulkus
Praxis 56: 266-9 (1967)
23. PIPER, D.W.:
Antacid and anticholinergic drug therapy of peptic ulcer
Gastroenterology 52: 1009-18 (1967)
24. HENNING, N.:
Wandlungen in der medikamentösen Ulkustherapie
Münch.Med.Wschr. 110: 1049-53 (1968)
25. Today's Drugs. Antacids
Brit.Med.J. 1: 35-6 (1970)
26. OTTENJANN, R.:
Konservative Therapie des Magen- und Duodenal-
geschwürs
Dtsch.Med.Wschr. 95: 2441-2 (1970)

27. HELLWIG, B.:
Moderne Arzneimittel
Eine Spezialitätenkunde nach Indikations-
gebieten für Ärzte und Apotheker (1972)

28. DEMLING, L.:
Natriumbicarbonat als Antacidum obsolet
Med.Klin. 68 (5) (1973)

29. MORISSEY, J.F. et al.:
Drug therapy. Antacid therapy
Eng.J.Med. 290: 550-4 (1974)

30. AENISHÄNSLIN, H.W.:
Medikamentöse Ulkustherapie heute
Praxis 63 (51): 1527-9 (1974)

31. FORDTRAN, J.S.:
Acid rebound
N.Eng.J.Med. 279: 900-5 (1968)

32. NOELLE, H. et al.:
Reboundphänomen nach Antacida?
Med.Klin. 68: 815-7 (1973)

33. FEURLE, G.:
Effect of rising intragastric pH induced by
several antacids on serum gastrin concentrations
in duodenal ulcer patients and in a control group
Gastroenterology 68 (1): 1-7 (1975)

34. BERGER v., L. et al.:
Der Einfluß von Antacida auf die Säurebindung
und Gastrinfreisetzung beim Menschen
Zschr. f. Gastroent. 1: 5-11 (1975)

35. KURUVILLA, J.T.:
Antipeptic activity of antacids
Gut 12: 897-8 (1971)

36. MORISSEY, J.F. et al.:
Gastric mucosal coating and gastric emptying
time of antacids. A gastrocamera study.
Arch.Intern.Med. 119: 510-7 (1967)
37. HOON, J.R. et al.:
Observation of antacids by intragastric
photography
Arch.Surg. 93: 467-74 (1966)
38. HOLLANDER, D. et al.:
Antacids vs. Placebos in peptic ulcer therapy
JAMA 226: 1181-5 (1973)
39. KORTENHAUS, G.:
Einfluß von Antacida und Nahrungsaufnahme auf
den Gastrinspiegel
Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktor-
würde aus dem Fachbereich Medizin der Friedrich-
Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (1978)

Herrn Prof. Dr. med. L. Demling

danke ich für die freundliche Überlassung
des Themas.

Mein besonderer Dank gilt

Herrn Priv.Doiz. Dr. med. H. Koch

für die wertvolle Unterstützung bei der
Erstellung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 29.9.1952 wurde ich, Gerlinde Gaisbauer, geb. Witan, als älteste Tochter des Lehrers Karl Witan und seiner Frau Julie, geb. Becher, in Bamberg geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Wildensorg wechselte ich 1962 an das Eichendorff-Gymnasium in Bamberg und legte dort 1971 am neusprachlichen Zweig die Reifeprüfung ab. Im gleichen Jahr begann ich mit dem Studium der Medizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Nach dem Physikum 1974 erfolgte der weitere Studiengang nach der neuen Approbationsordnung für Ärzte. Demgemäß beendete ich das Medizinstudium nach Ablauf eines Praktischen Jahres mit der 3. ärztlichen Prüfung im Frühjahr 1978 und erhielt im gleichen Jahr die Approbation.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990